Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. *H. Staub*)

Wirkung einiger neuer kreislaufaktiver Pharmaka am Starling-Präparat

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der medizinischen Fakultät

der Universität Basel

Vorgelegt von

FRIEDRICH HATT

aus Basel

Basel 1941

Druck von Benno Schwabe & Co . Basel

Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. *H. Staub*)

Wirkung einiger neuer kreislaufaktiver Pharmaka am Starling-Präparat

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der medizinischen Fakultät

der Universität Basel

Vorgelegt von

FRIEDRICH HATT

aus Basel

Basel 1941

Druck von Benno Schwabe & Co . Basel

Genehmigt
von der medizinischen Fakultät der Universität Basel
auf Antrag von Herrn Professor Dr. H. Staub

Tag der Promotion: 29. Januar 1941

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus «Helvetica Medica Acta»
Supplementum VII (Beilage zu Band 8 [1941] Heft 6)

Methodik

Die Starlingschen Herz-Lungen-Präparate wurden nach der Methode von *Staub* und *Bucher* [1]) (1) am *Kaninchen* mit verschiedenen Abänderungen hergestellt. Eine Anzahl Versuche wurde ferner an *Katzen*-Herzlungenpräparaten vorgenommen. Bei den vorliegenden Versuchen hat es sich gezeigt, daß das Präparat auch nur mit einem Tier gelingt, ohne daß ein zweites Tier als Blutspender benötigt wird.

Vor der Entblutung wurde dem Versuchstier kein Liquemin injiziert. Dem aus der Karotis strömenden Blut wurden 3000 A.G.E. Liquemin Roche pro 100 ccm zugegeben und gut gemischt. Um eine größere Blutmenge entnehmen zu können, wurde, nachdem ca. ¼ der errechneten Blutmenge ausgeströmt war, in eine Vena jugularis externa körperwarme Tyrode-Lösung infundiert. Das verwendete Außensystem benötigte 200 ccm Flüssigkeit, das Blut mußte daher verdünnt werden.

Mit einem Längsschnitt wurde der Thorax eröffnet und mit zwei Gewichtshaken auseinandergezogen. Die beiden Aa. mammariae bleiben dabei intakt, die Vv. subclaviae werden nicht verletzt. Der Thorax ist auf diese Weise rasch eröffnet. Die Art. thoracica wird nicht abgebunden, sondern als zweite Handlung die Arterienkanüle im Truncus aortae eingesetzt. Die Venen von rechts oben (Vena anonyma und subclavia dextra) werden zusammen abgebunden. Die Operationsdauer ist minimal 8 Min. Das Minutenvolumen wurde mit dem von *Bloch* (2) beschriebenen, dem Gaddumschen Prinzip entsprechenden Durchstrommesser bestimmt. Der Durchstrommesser wird vor Gebrauch geeicht. Der Nullpunkt fällt wegen des Beharrungsvermögens der Flüssigkeitssäule beim plötzlichen Ausfließen nicht mit dem Fußpunkt der graphischen Registrierung zusammen.

Die auf der Kurve angegebene Minutenvolumzahl in ccm ist das 6fache der Eichung, weil der Stromdurchmesser das Volumen für jede 10 Sekunden angibt. Das venöse Reservoir und somit der hydrostatische Druck, unter welchem das venöse Blut dem Herzen angeboten wurde, war in einer Höhe von 8–10 cm. Im Außensystem wurden Druckschläuche verwendet mit einer Lumenweite von 4 mm. Atemvolumen der Palmer-Pumpe 16 ccm, Frequenz 48 pro Min. Der Temperaturkonstanz wurde besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Die Kanülen wurden fixiert, das Präparat eviszeriert.

Die Funktionstüchtigkeit des Präparates wird jeweils mit 1–2 γ Adrenalin geprüft.

---

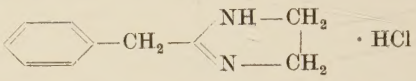
[1]) Siehe Seite 64 des Supplementum VII (Beilage zu den «Helvetica Medica Acta» Band 8 [1941] Heft 6).

Versuche

Von der Firma Ciba wurde nach den Angaben von *Hartmann* und *Isler* (3) eine Reihe von aromatischen Imidazolinderivaten hergestellt. Unter ihnen finden sich gefäßerweiternde und -verengernde Körper. Als die Wirksamsten haben sich das Benzylimidazolin und das Phenylaminomethylimidazolin erwiesen. Eine Verkürzung oder Verlängerung der Seitenketten ist mit einer Wirkungsabschwächung verbunden (*Hartmann* und *Isler*).

Priscol.

Priscol ist das salzsaure Salz des Benzylimidazolins von der Formel:



R. Meier und *R. Müller* (4) fanden eine Erweiterung der Haut- und Schleimhautarterien und der isolierten Ohrgefäße. Am isoliert durchströmten Kälberherzen konnte eine Durchstromvermehrung der Koronarien gefunden werden. Am nach *Langendorff* durchströmten Kaninchenherzen wurde der Koronardurchstrom bei einer Konzentration von 10^{-5} bis 10^{-4} herabgesetzt. Herzfrequenz und Amplitude wurden nicht beeinflußt. Die wirksame Dosis am Kaninchen wird mit 0,1 mg/kg, die Letaldosis mit 10 mg/kg i. v. angegeben. $^1/_{100}$ Letaldosis Priscol erwies sich als bedeutend stärker blutdrucksenkend als $^1/_{100}$ Letaldosis Histamin. – Die Gefäßerweiterung wurde bei lokaler und parenteraler Applikation gefunden und mit Wahrscheinlichkeit sowohl auf medullär-spinalen wie peripheren Angriffspunkt zurückgeführt.

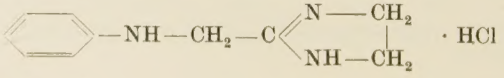
Weitere Untersuchungen liegen vor von *Zothe* (5), der die Strömungsgeschwindigkeit nach dem Sauerstoffgehalt des Blutes nach *Matthes* und *Malikiosis* (6) maß. Er fand nach Priscol eine deutliche Strömungsvermehrung und schloß daraus auf eine periphere Gefäßerweiterung.

Kristallisierte Reinsubstanz wurde in Tyrode gelöst und an 5 Kaninchen- und 2 Katzen-Präparaten Versuche vorgenommen. Wie alle Injektionen wurde die zu injizierende Menge ca. 1 : 3 mit Blut verdünnt.

Bei einer Dosis von 0,001 g sinkt der Vorhofdruck vorübergehend um einige mm Wasser ab. Eine Dosis von 0,00125 g macht keine Veränderung des Vorhofdruckes, jedoch sinkt das Minutenvolumen im Verlauf von ca. 20 Min. um 5–10 ccm. Bei einer Dosis von 0,0015 g und höher setzt regelmäßig ein Lungenödem ein (Abbildung 1). Der Vorhofdruck steigt in wenigen Minuten an, das Minutenvolumen wird rasch vermindert. Bei größeren Dosen (0,00175 g) tritt der gleiche Effekt rascher ein, die Herztätigkeit wird unregelmäßig. In zwei Katzenversuchen lag die minimale Dosis, welche das Herz-Lungen-Präparat schädigte, zwischen 0,002 g und 0,003 g.

Otrivin (Versuchspräparat 3124/1).

Otrivin ist das Chlorhydrat des Phenylaminomethylimidazolins von der Formel:



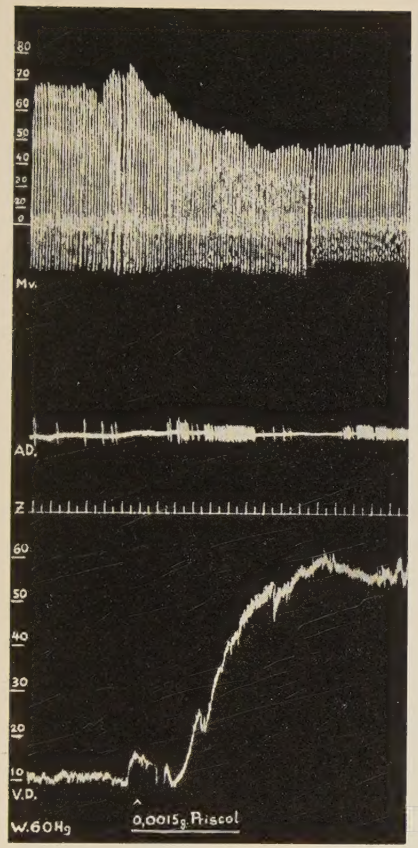


Abb. 1.

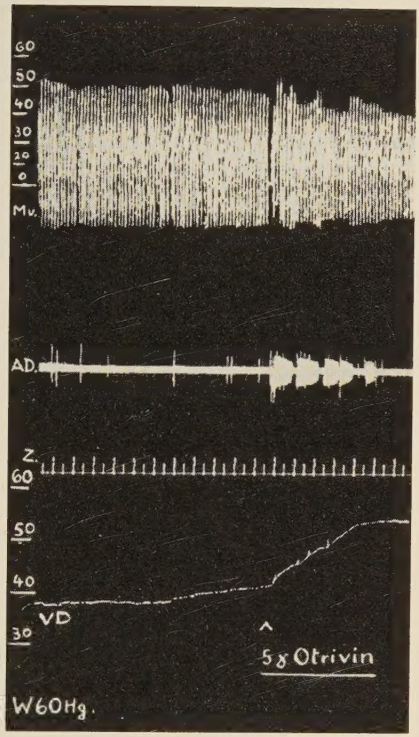


Abb. 2.

Abb. 1. Versuch Nr. 27.

Lungenödem nach 0,0015 g Priscol. Kaninchen Urethannarkose 1,3 g/kg, Mv = Minutenvolumen ccm, AD = Arteriendruck gegeben durch den Widerstand W = 60 mm Hg, VD = Vorhofdruck mm Wasser, Z = Zeitmarkierung ½ Min.

Abb. 2. Versuch Nr. 35.

Unregelmäßige Herztätigkeit nach 5 γ Otrivin. Kaninchen Urethannarkose, 1,3 g/kg. Anordnung wie in Abb. 1.

Für i. v. Gaben wird die Letaldosis für Kaninchen mit 0,0025 g/kg und deren kreislaufwirksame Dosis mit $1 \cdot 10^{-6}$ angegeben.

An den Gefäßen des nach *Krawkow* und *Pisenski* durchströmten Kaninchenohres konnte eine verengernde Wirkung schon bei einer Konzentration von 10^{-9} beobachtet werden. Der Blutdruck wird beinahe gleich stark erhöht wie bei einer äquitoxischen Adrenalindosis; die Blutdruckerhöhung dauert aber bedeutend länger. Am isolierten Froschherzen tritt bei 10^{-3} eine Schädigung auf (Orientierungen der Ciba).

Untersucht wurden 15 Dosierungen an 8 Starling-H.L.P. Dosen unter 5 γ sind unwirksam. Nach 5 und mehr γ wurde eine unregelmäßige Herztätigkeit beobachtet (Abbildung 2). Bei Nachkontrollen an Katzen fand sich bei 10 γ eine vorübergehende Abnahme des Durchstroms unter Zunahme des Vorhofdruckes (Abbildung 3). Am gleichen Präparat später gegebene höhere Dosen bis $\frac{1}{4}$ Letaldosis waren wirkungslos. Als Nebenbefund ist hervorzuheben, daß nach Otrivin Adrenalin am Herzlungenpräparat toxischer ist. Schon nach 0,5 γ Adrenalin sind Herzunregelmäßigkeiten und nach 1,0 γ Adrenalin Lungenödem aufgetreten.

60 E.

Das Präparat wird von der Ciba als blutdrucksteigerndes Mittel aus der Adrenalin-Ephedrin-Reihe bezeichnet und zwar als ein neues aromatisches Aethanolamin dieser Gruppe. Es wird auf synthetischem Wege hergestellt.

Die Letaldosis liegt in der Größenordnung derjenigen des Tyramins und Ephedrins und wird für i. v. Gaben beim Kaninchen mit 0,05 g/kg angegeben.

Schon bei $^1/_{1000}$ der Letaldosis steigt nach den Untersuchungen des pharmakologischen Institutes der Ciba der Blutdruck auf gleiche Höhe wie bei einer äquitoxischen Adrenalindosis, nur daß der Druck bei 60E, ohne sekundäre Blutdrucksenkung, bedeutend länger erhöht bleibt. Am isolierten Kaninchenherzen nach *Langendorff* trat eine Amplitudenzunahme und eine

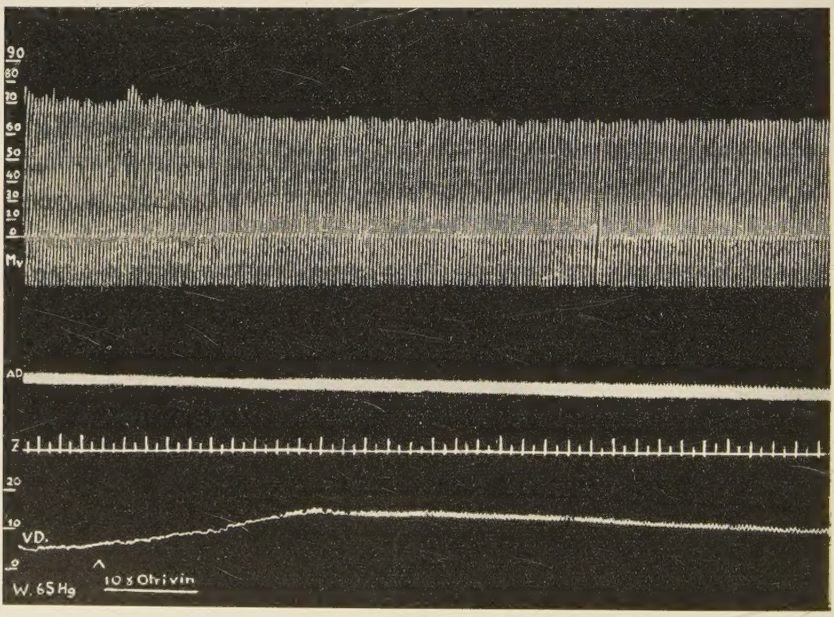


Abb. 3. Versuch Nr. 44.

Vorübergehende toxische Wirkung von 10 γ Otrivin. Katze Urethannarkose 1,3 g/kg. Anordnung wie in Abb. 1.

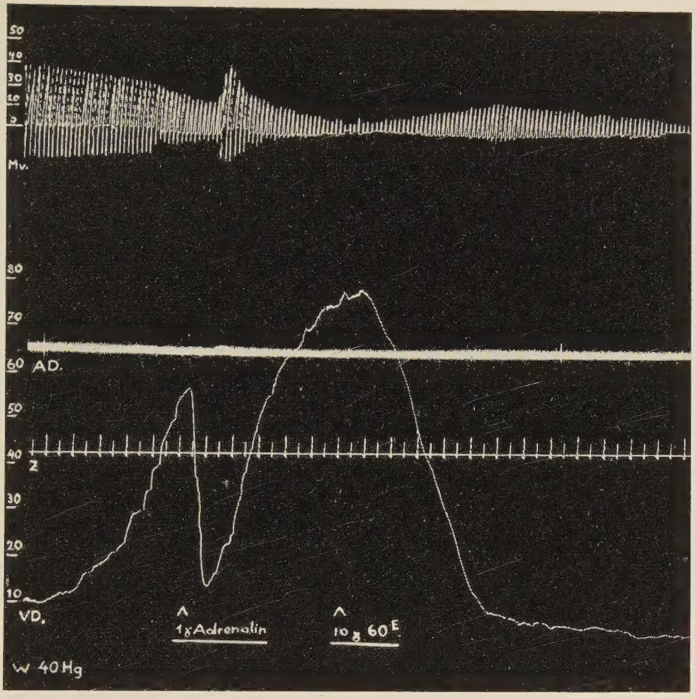


Abb. 4. Versuch Nr. 45.

Wirkung von 1 γ Adrenalin gegenüber 10 γ 60 E bei beginnendem Lungenödem. Kaninchen Urethannarkose 1,3 g/kg. Anordnung wie in Abb. 1.

Frequenzvermehrung auf. Nach *Krawkow* und *Pisenski* isolierte Gefäße zeigten Verengerung.

Das Präparat wurde an 7 Starling-H.L.P., davon ein Katzenversuch, untersucht. Die minimal wirksame Dosis ist 10 $\gamma = {}^1/_{1000}$ Letaldosis. Der Durchstrom vermehrt sich langsam unter Verminderung des Vorhofdruckes. Der Effekt hält 5mal länger an, als derjenige von Adrenalin. Der Vorhofdruck bleibt während längerer Zeit niedrig (Abbildung 4 und 5).

Vadil (Versuchspräparat Nr. 3244/173).

Ueber diesen oder sehr ähnliche Stoffe liegen Untersuchungen von *Wollheim* und *K. Lange* (7), welche ihre Substanz «*Detonin*» nannten, vor. Sie fanden im Harn einen hitzebeständigen Körper, welcher sich von Prolan, Histamin und Cholin deutlich unterschied. Er kommt in größerer Menge im Harn gravider Frauen vor, fehlt jedoch beinahe völlig bei essentieller Hypertonie.

Rigler (8), der einen ähnlichen Stoff untersuchte, nannte ihn «*Depressan*». Eine Substanz mit beinahe den gleichen chemischen und pharmakologischen Eigenschaften fand er auch im Hypophysenhinterlappen des Rindes. Mit 0,1 g der Substanz aus Harn konnte eine Blutdrucksenkung beim Kaninchen

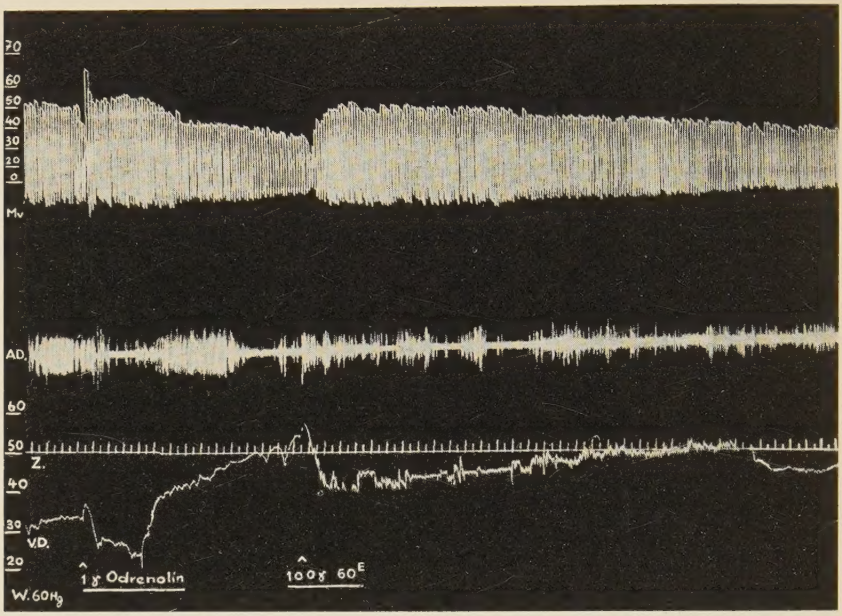


Abb. 5. Versuch Nr. 25.

Wirkung von 1 γ Adrenalin gegenüber 100 γ 60 E bei bestehender Herzinsuffizienz. Kaninchen Urethannarkose 1,3 g/kg. Anordnung wie in Abb. 1.

hervorgerufen werden. In der Diskussion seiner Versuche kommt *Rigler* zum Schluß, daß der Angriffspunkt des Pharmakons in der Peripherie liegen müsse, da er keine unterschiedliche Wirkung nach Durchtrennung der Nn. Vagi und Ausschaltung des Karotissinus fand. Eine Differenz bei arterieller oder venöser Injektion war nicht ersichtlich, er weist daher eine Bindung in den Kapillargebieten ab.

Der von der Ciba zur Verfügung gestellte Körper ist nach einem neuen Verfahren hergestellt und ein hochmolekularer, hitzebeständiger Depressor. Für i. v. Injektionen beim Kaninchen wird die Dosis efficax 0,0025 g/kg und die Dosis letalis 0,03 g/kg angegeben.

Schon bei einer Dosis von $1 \cdot 10^{-7}$ g/kg konnte beim Kaninchen eine deutliche Blutdrucksenkung von längerer Dauer nachgewiesen werden. Eine Veränderung der Pulsamplitude und Frequenz wurde nicht gefunden. Eine Herzschädigung wurde ausgeschlossen, da erst bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ am Froschherzen eine Wirkung sichtbar war und zwar eine Verminderung der diastolischen Erschlaffung und bei höherer Konzentration eine Neigung zu systolischer Kontraktur. Da eine Wirkung auf die isolierten Gefäße und eine vermehrte sichtbare Hautdurchblutung fehlte, wurde der Effekt eher in die Muskulatur und die innern Organe verlegt (Orientierungen der Ciba).

Reinsubstanz wurde mit Tyrode verdünnt. An 6 Starling-H.L.P. wurden 18 Dosen gegeben und zwar von 0,75 mg bis 20 mg. Irgendwelche Einwirkung auf das Herz oder Minutenvolumen konnte nicht erkannt werden. Eine Nachuntersuchung an einem Katzen-Starling zeigte ebenfalls keinerlei Veränderungen.

Diskussion und Zusammenfassung

Priscol.

Bei einer Dosis von 1,5 mg tritt eine Abnahme des Zeitvolumens und ein Lungenödem auf. Eine geringere Menge zeigt keine Wirkung. Die minimale blutdrucksenkende Menge am Ganztier liegt nach den Angaben von *R. Meier* und *R. Müller* bei 0,1 γ/kg, mehr als 1000mal niedriger als die von uns am Starling-Präparat festgestellte minimale schädigende Dosis. Ob bei diesen sehr hohen minimalwirksamen Dosen am Starling die primäre Schädigung an den Lungengefäßen oder am Herzen liegt, geht aus den Versuchen nicht hervor. Aus den Angaben von *R. Meier* und *R. Müller* und von *Zothe* ist es unwahrscheinlich, daß im Bereich der therapeutisch wirksamen Dosen schon eine Schädigung am Herzen oder den Lungengefäßen auftritt. Die vorliegende Feststellung, daß erst eine Dosis von 1,5 mg auf ca. 200 ccm Durchstromflüssigkeit das H.L.P. schädigt, ist im gleichen Sinn verwertbar.

Otrivin.

Pohle und *Sarre* (9) fanden eine Verminderung des Minutenvolumens, was auch in den vorliegenden Versuchen beobachtet wurde. Kleinere Dosen als 5 γ erwiesen sich als unwirksam. Nach 5 γ und höher entstand eine unregelmäßige Herztätigkeit und Abnahme des Minutenvolumens.

Adrenalin wirkt nach Otrivin toxischer, schon nach 1 γ entsteht Lungenödem.

60 E.

Der Effekt von 60 E ist derselbe wie bei Adrenalin, Zunahme des Minutenvolumens und Verminderung des Vorhofdruckes. Dieser Befund deckt sich mit den Untersuchungen von *R. Meier* und *R. Müller* am isolierten *Langendorff*schen Kaninchenherzen. Gegenüber Adrenalin wirkt 60 E stärker und bedeutend länger anhaltend.

Vadil.

Die Untersuchungen zeigten keinerlei Einwirkungen auf das Herz und die Lungengefäße des Herz-Lungenpräparates.

Die Arbeit ist auf Vorschlag und unter Leitung von Prof. *Staub* ausgeführt.

1. *Staub* und *Bucher:* Helvet. med. Acta Suppl. Pars physiol. et pharmacol. **8,** 6 (1941). – 2. *H. Bloch:* Helvet. med. Acta Suppl. Pars physiol. et pharmacol. **7,** 5/6 (1940/41). – 3. *Hartmann* und *Isler:* Arch. exper. Path. (D.) **192,** 141 (1939). – 4. *R. Meier* und *R. Müller:* Schweiz. med. Wschr. **1939,** 1271. – 5. *Zothe:* Klin. Wschr. **1939,** 443. – 6. *Matthes:* Arch. exper. Path. (D.) **181** (1936); *Matthes* und *Malikiosis:* Dtsch. Arch. klin. Med. **179,** 500 (1936). – 7. *Wollheim* und *K. Lange:* Dtsch. med. Wschr. **58,** 572 (1932). – 8. *R. Rigler:* Handb. f. exper. Pharmakol. **7,** 84 (1938). – 9. *Pohle* und *Sarre:* Arch. exper. Path. (D.) **1940,** 196, 408.